DEPRESSÃO

TRATAMENTO PELA ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO

AMB
Associação Médica Brasileira

Sumário

DEPRESSÃO - TRATAMENTO PELA ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO.....5

Método de coleta de evidências:.....6

Dúvida Clínica: 7

Grau de recomendação e força de evidência: 7

Objetivo:.....8

Conflito de interesse:.....8

INTRODUÇÃO.....9

RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS 15

Resultados da meta-análise.....15

Escores avaliados nos estudos antes e depois 17

Escores avaliados nos ensaios clínicos randomizados (estudos individuais não meta-analisados) 26

Escores avaliados nos ensaios clínicos (não randomizados) e estudos observacionais 27

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA 29

PERSPECTIVAS 30

REFERENCIAS: 31

ANEXO I 43

Pergunta Estruturada 43

Estratégia de Busca de Evidência 44

PubMed-Medline 44

Cochrane, EMBASE, Lilacs 44

Busca manual 44

Elegibilidade dos estudos.....45

Seleção dos estudos.....46

Idioma.....46

Segundo a publicação.....47

Avaliação crítica e força da evidência.....47

Recuperação dos trabalhos.....48

Extração dos resultados.....48

Análise e expressão dos dados.....49

Análise e expressão dos dados.....50

Descrição da evidência.....52

DEPRESSÃO - TRATAMENTO PELA ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO

Autoria: Sociedade Brasileira de Neurocirurgia - Departamento Neurocirurgia Funcional

Participantes: Cukiert A, Reis AMD e Bernardo WM.

Elaboração final: 31 de janeiro de 2017.

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **depressão maior refratária ao tratamento clínico adequado, I** de intervenção com e**stimulação do nervo vago, C** de comparação com **pré-estimulação ou "sham" ou outras formas de tratamento**, e **O** de desfecho de **nível de depressão medido pelos escores de depressão**.

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Central (Cochrane), Lilacs (via BVS), busca manual. Assim foram

recuperados 744 estudos, sendo que, destes, 44 tiveram seus resumos revisados e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 25 trabalhos foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (**Anexo I**).

Dúvida Clínica:

A estimulação do nervo vago produz benefício aos pacientes com quadro de depressão maior refratária ao tratamento clínico?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

O objetivo desta avaliação é de, considerando os estudos primários, estimar o benefício e o risco do uso da estimulação do nervo vago no tratamento dos pacientes com depressão maior refratária ao tratamento otimizado clínico.

Conflito de interesse:

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

INTRODUÇÃO

Em 1994, um estudo randomizado, multicêntrico, duplo cego, realizado em 67 pacientes com epilepsia refratária, mostrou redução significativa na frequência de convulsões após 14 semanas de estimulação do nervo vago (VNS). O FDA nos Estados Unidos aprovou um dispositivo implantável cervical esquerdo para tratamento de epilepsia refratária em 1997, e para a depressão crônica resistente ao tratamento em 2005.

O sistema recebeu aprovação do FDA para uso, associado a medicamentos ou cirurgia, no tratamento adjuvante para adultos e adolescentes com crises convulsivas medicamente refratárias, e para o tratamento adjunto a

longo prazo da depressão crônica de pacientes adultos sem resposta aos tratamentos antidepressivos mais adequados.

O implante do dispositivo é realizado sob anestesia geral em ambiente ambulatorial ou envolvendo curta internação. Os eletrodos estão ligados ao nervo vago à esquerda, que não inerva significativamente o musculo cardíaco (ao contrário do nervo vago direito). Os parâmetros de estimulação são ajustados por programação, e a estimulação pode ser ativada ou desativada por magneto. O dispositivo opera em uma ampla variedade de parâmetros de estimulação: 0,25 a 3,5 mA, 20-30 Hz, 0,25-0,5 msec de pulso, sinal ON por 30-60 segundos e sinal OFF por 5 minutos. As configurações ótimas de estimulação VNS, entretanto, permanecem desconhecidas. Com base no efeito clínico e na tolerabilidade, recomenda-se uma intensidade entre 1.5 e 2.5mA, sendo a amplitude aumentada gradualmente.

O implante pode estar associado a certas complicações. No intraoperatório, raramente ocorre bradicardia e assistolia. O trauma cirúrgico pode resultar em hematoma peritraqueal ou trauma do nervo vago, com disfunção unilateral de corda vocal, alteração de voz, dor, parestesia, tosse e dispneia. Embora raras, arritmias tardias e síncope podem ocorrer após uso prolongado. Para evitar complicações cirúrgicas relacionadas ao implante estão sendo desenvolvidos dois tipos de estimulação do nervo vago não invasivas: transauricular e transcervical.

O benefício da estimulação do nervo vago (invasiva ou não invasiva) e os riscos aos pacientes com depressão maior refratários ao tratamento clínico apropriado prolongado tem sido o alvo principal dos estudos. A principal forma do delineamento das pesquisas é a comparação do nível da depressão antes e

depois do tratamento. Para medir o nível de depressão, associado ou não a ansiedade, tem sido utilizado escores, e os mais frequentes são:

- *Beck's Depression Inventory* (BDI): a pontuação total é calculada encontrando a soma de 21 itens. Pontuação de 1 a 10 = níveis normais; de 11 a 16 = perturbação do humor leve; de 17 a 20 = depressão clínica *borderline*; de 21 a 30 = depressão moderada; de 31 a 40 = depressão grave e > 40 = depressão extrema.
- *Clinical Global Impression* (CGI): o CGI é uma escala de 3 itens que mede a severidade da doença (CGIS), a melhora global ou a mudança (CGIC) e a resposta terapêutica. O CGI é avaliado numa escala de 7 pontos, com a escala de gravidade da doença utilizando uma série de respostas de 1 (normal) a 7 (mais grave). Os escores do CGI-C variam de 1 (muito melhorado) a 7 (muito pior).

- *Hamilton Depression Rating Scale* (HRSD/HDRS/HAMD): escala de 17 a 24 itens. Pontuação varia de acordo com o número de itens: de 0 a 9 = normal; 8 a 18 = depressão leve; 14 a 26 = moderada; 20 a 34 = depressão grave; ≥ 26 = depressão muito grave.
- *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A): esta escala da ansiedade consiste em 14 itens, cada um definido por uma série de sintomas. Cada item é classificado em uma escala de 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (grave). A pontuação ≥ 18 = ansiedade leve; ≥ 25 = ansiedade moderada; e ≥ 30 = ansiedade grave.
- *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS): 30 itens para avaliar a gravidade dos sintomas de depressão. Disponível nas versões clínica e de auto avaliação. Pontuação: 0 a 13 (normal); 14 a 25 (depressão leve); 26 a 38 (moderada); 39 a 48 (grave) e 49 a 84 (muito grave).

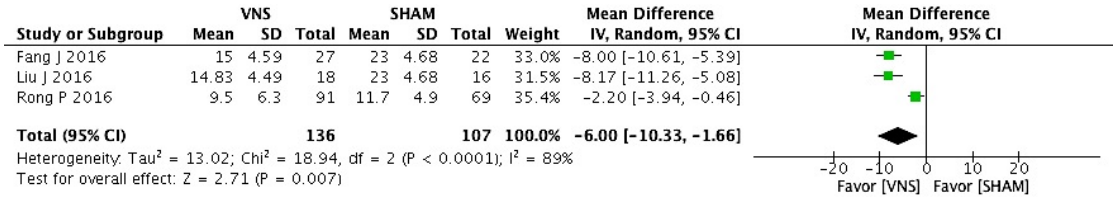
- *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS): inclui 10 itens e utiliza escala de gravidade que varia de 0 a 6, sendo que escores maiores indicam maior número de sintomas depressivos.

RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Resultados da meta-análise

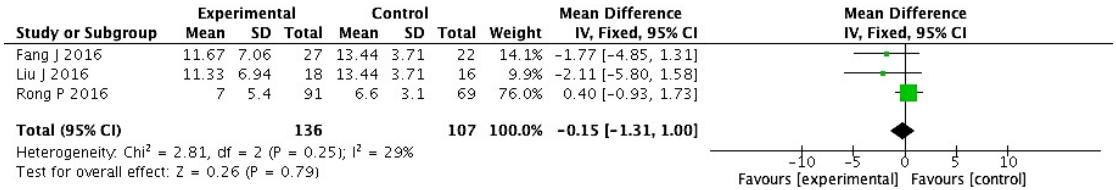
1.1. Escores avaliados nos ensaios clínicos

ESCORE HAMD (MÉDIA) – Fig. 1



Em 243 pacientes com depressão a estimulação vagal em comparação à estimulação simulada (SHAM) produziu redução média na sintomatologia de 6.0 pontos, medido pelo escore HAMD[1-3]**(B)**. (Fig. 1)

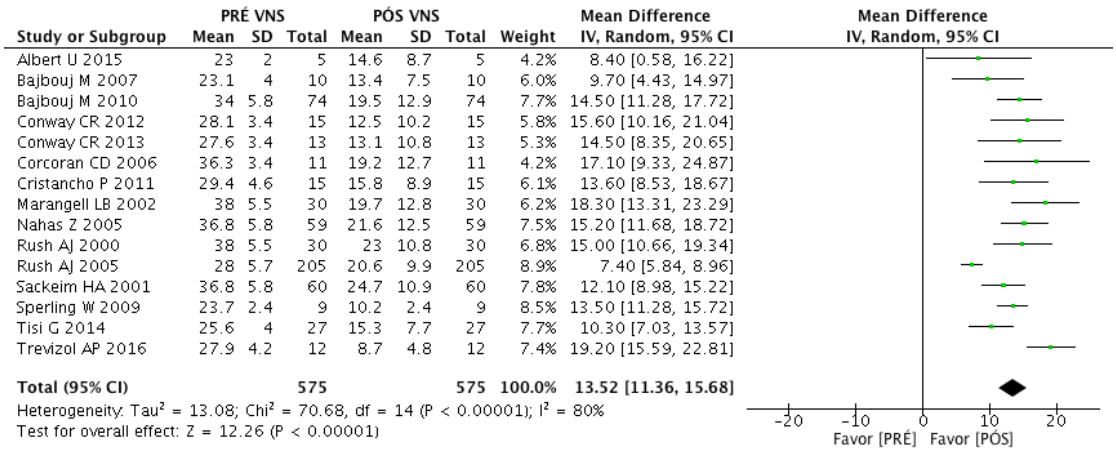
ESCORE HAMA (MÉDIA) – Fig. 2



Em 243 pacientes com depressão a estimulação vagal em comparação à estimulação simulada (SHAM) não apresentou diferença na sintomatologia medida pelo escore HAMA[1-3]**(B)**. (Fig. 2)

Escores avaliados nos estudos antes e depois

ESCORES HDRS/HAMD (MÉDIA) – Fig. 3



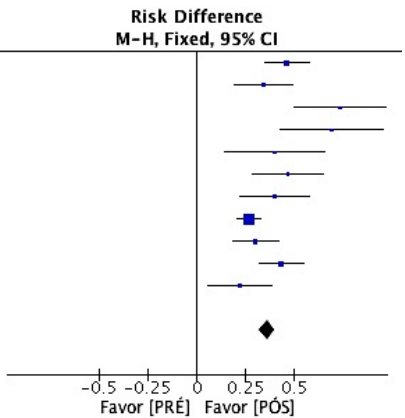
A estimulação vagal em 575 pacientes reduziu o nível de depressão, medido pelo escore HDRS/HAMD, na média em 13.52 pontos (redução de 43% da média pré VNS)[6-18](**B**). (Fig. 3)

ESCORES HRSD/HAMD (RESPOSTA)– Fig. 4

Study or Subgroup	PRÉ VNS Events	PRÉ VNS Total	PÓS VNS Events	PÓS VNS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
Bajbouj M 2010	74	74	40	74	12.7%	0.46 [0.35, 0.57]
Christmas D 2013	41	41	27	41	7.0%	0.34 [0.19, 0.49]
Conway CR 2012	15	15	4	15	2.6%	0.73 [0.50, 0.97]
Conway CR 2013	13	13	4	13	2.2%	0.69 [0.43, 0.96]
Cristancho P 2011	15	15	9	15	2.6%	0.40 [0.14, 0.66]
Marangell LB 2002	30	30	16	30	5.1%	0.47 [0.29, 0.65]
Rush AJ 2000	30	30	18	30	5.1%	0.40 [0.22, 0.58]
Rush AJ 2005	205	205	150	205	35.1%	0.27 [0.21, 0.33]
Sackeim HA 2001	60	60	42	60	10.3%	0.30 [0.18, 0.42]
Schlaepfer TE 2008	74	74	42	74	12.7%	0.43 [0.32, 0.55]
Tisi G 2014	27	27	21	27	4.6%	0.22 [0.06, 0.39]
Total (95% CI)		**584**		**584**	**100.0%**	**0.36 [0.32, 0.40]**
Total events	584		373			

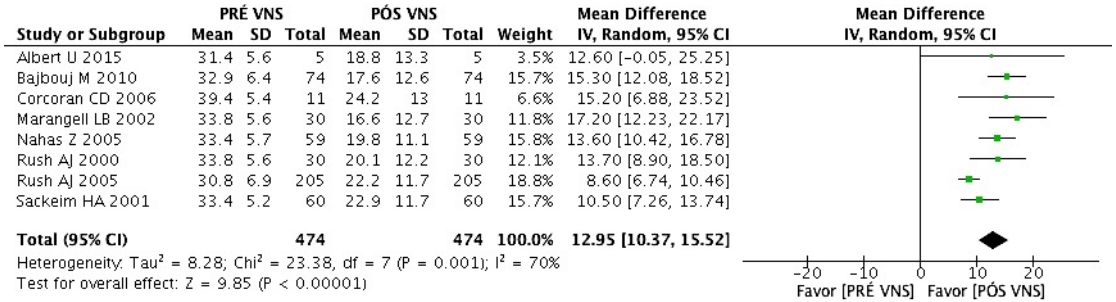
Heterogeneity: $Chi^2 = 34.33$, df = 10 (P = 0.0002); $I^2 = 71\%$

Test for overall effect: Z = 18.11 (P < 0.00001)



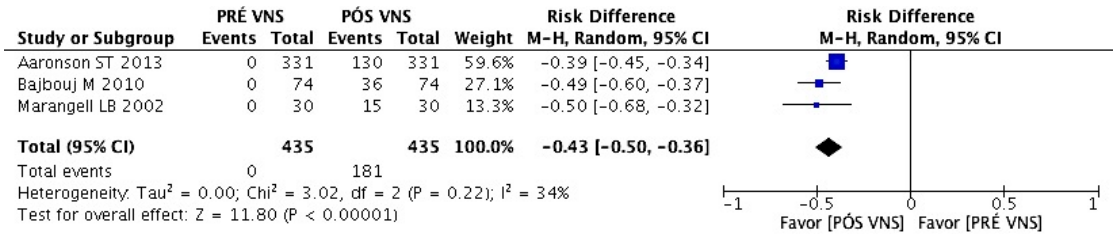
A estimulação do nervo vago em 584 pacientes com depressão determina índice de resposta (escore HRSD/HAMD) de 36% (NNT: 3)[6-10,14,16-18-20](**B**) (Fig.4).

ESCORE MADRS (MÉDIA) – Fig. 5



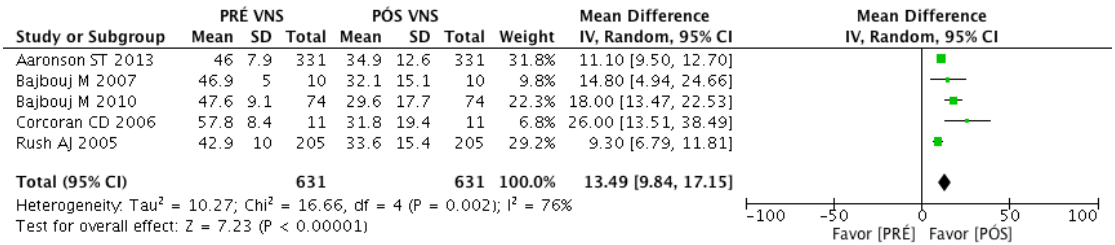
Em 474 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 12.95 pontos (38,5% do valor pré estimulação), medido pelo escore MADRS[5,10,13,14-18](**B**). (Fig. 5)

ESCORE MADRS (RESPOSTA) – Fig. 6



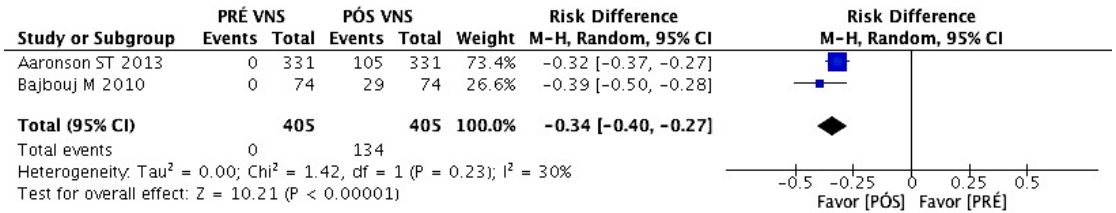
O tratamento de 435 pacientes com depressão refratária ao tratamento clínico convencional utilizando a estimulação do nervo vagal leva a resposta em 43% dos casos, medida pelo escore MADRS, variando de 36 a 50%, sendo necessário então tratar-se 2 pacientes para um benefício[10,16,21](**B**). (Fig. 6)

ESCORE IDS (MÉDIA) – Fig. 7



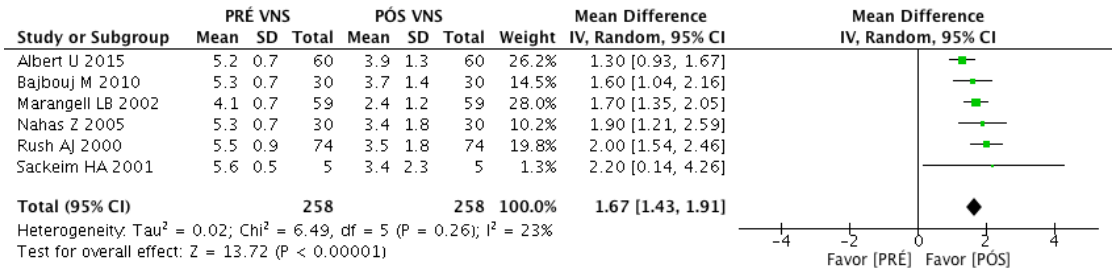
Em 610 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 13.49 pontos (28% do valor pré estimulação), medido pelo escore IDS[10,12-14,21](**B**). (Fig. 7)

ESCORE IDS (RESPOSTA) – Fig. 8



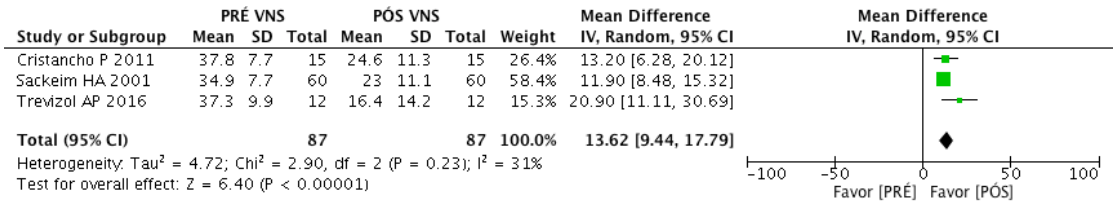
O tratamento de 405 pacientes com depressão refratária ao tratamento clínico convencional utilizando a estimulação do nervo vagal leva a resposta em 30% dos casos, medida pelo escore IDS, variando de 27 a 40%, sendo necessário então tratar-se 3 pacientes para um benefício[10,14](**B**). (Fig. 8)

ESCORE CGI (MÉDIA) – Fig. 9



Em 258 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 1.67 pontos (32,3% do valor pré estimulação), medido pelo escore CGI-I[5,10,15-18](**B**). (Fig. 9)

ESCORE BDI (MÉDIA) – Fig. 10



Em 87 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 13.62 pontos (37,15% do valor pré estimulação), medido pelo escore BDI[4,9,17](**B**). Fig 10

Escores avaliados nos ensaios clínicos randomizados (estudos individuais não meta-analisados)

Em 37 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago transauricular (taVNS) (n=18) em comparação com a simulação (SHAM) (n=19), demonstrou em 2 semanas ausência de difereta Buzzini, nutricionista diretrnça no escore HAMD (média), mas redução significativa de 8.2 pontos no escore BID (média)[22](**B**).

Em outro estudo 232 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago (VNS) (112) em comparação com a simulação (SHAM) (110), demonstrou

em 10 semanas ausência de diferença nos escores HRSD (média e resposta), MADRS (média e resposta), IDS (média) e CGI (resposta). Mas apresentou aumento significativo de resposta de 9,7% (NNT: 10) pelo escore IDS[23](**B**).

Escores avaliados nos ensaios clínicos (não randomizados) e estudos observacionais

Em 160 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago transauricular (taVNS) (n=91) em comparação com a simulação (SHAM) (n=69), demonstrou em 12 semanas, através do escore HAMD, aumento significativo na resposta de 43,2% (NNT: 2)[2](**B**).

Incluindo 10 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago (VNS) (5) em comparação com a cirurgia (5), demonstrou em 1 ano ausência de diferença nos escores HAMD (média e resposta), MADRS (média e resposta) e BDI (média)[24](**C**).

Outros autores seguindo por 1 ano 328 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago transauricular (VNS) (204), em comparação com o tratamento clínico (TAU) (124), através do escore HRSD, aumento significativo na resposta de 14,3% (NNT: 7) e redução média significativa de 2.0 pontos. As medidas obtidas pelo escore IDS demonstraram redução média significativa de 5.1 pontos, mas ausência de diferença na resposta[25](**B**).

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

Em pacientes em depressão maior com falha terapêutica a estimulação do nervo vago, associada às medicações antidepressivas é opção de tratamento uma vez que:

- Reduz significativamente na média a sintomatologia, pelos escores HRSD/HAMD, HAMA, MADRS, IDS, CGI e BDI (**B**)

- Aumenta significativamente a resposta ao tratamento, variando o efeito entre 30% e 43% (NNT de 2 a 3), dependendo do escore utilizado (**B**)

- A estimulação do nervo vago, sobretudo invasiva (implante cervical esquerdo), pode estar associada ao risco de eventos adversos, em frequência variável, como: alteração da voz, dispneia, dor, parestesia, tosse, cefaleia, faringite, hipertonia, cervicalgia, disfagia, reação incisional ou no local do dispositivo, náusea, ansiedade e insônia (**C**

PERSPECTIVAS

Apesar do significativo efeito positivo produzido pela estimulação do nervo vago (VNS) nos pacientes com depressão maior, a magnitude e a precisão desse benefício, bem como de seus efeitos adversos, ainda não foram adequadamente estabelecidas devido ao pequeno número de ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) consistentes. No entanto, grande número de ECRs estão em curso estudando a utilização da VNS em diversas situações clínicas incluindo a depressão, o que provavelmente estimará com maior precisão o benefício e o risco da associação da estimulação do nervo vago em pacientes depressivos refratários ao tratamento clínico usual e apropriado.

REFERENCIAS:

1. Liu J, Fang J, Wang Z, Rong P, Hong Y, Fan Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression. J Affect Disord 2016; 205: 319-326. PMID: 27559632.
2. Rong P, Liu J, Wang L, Liu R, Fang J, Zhao J, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study. J Affect Disord 2016; 195: 172-9. PMID: 26896810.
3. Fang J, Rong P, Hong Y, Fan Y, Liu J, Wang H, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. Biol Psychiatry 2016; 79: 266-73. PMID: 25963932.
4. Trevizol AP, Shiozawa P, Taiar I, Soares A, Gomes JS, Barros MD, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (taVNS) for Major Depressive

Disorder: An Open Label Proof-of-Concept Trial. Brain Stimul 2016; 9: 453-4. PMID: 26944188.

5. Albert U, Maina G, Aguglia A, Vitalucci A, Bogetto F, Fronda C, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant mood disorders: a long-term naturalistic study. BMC Psychiatry 2015; 15:64. PMID: 25884606.

6. Tisi G, Franzini A, Messina G, Savino M, Gambini O. Vagus nerve stimulation therapy in treatment-resistant depression: a series report. Psychiatry Clin Neurosci 2014; 68: 606-11. PMID: 25215365.

7. Conway CR, Chibnall JT, Gebara MA, Price JL, Snyder AZ, Mintun MA, et al. Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression. Brain Stimul 2013; 6: 788-97. PMID: 23485649.

8. Conway CR, Chibnall JT, Gangwani S, Mintun MA, Price JL, Hershey T, et al. Pretreatment cerebral metabolic activity correlates with antidepressant efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant major depression:

a potential marker for response? J Affect Disord 2012; 139: 283-90. PMID: 22397889.

9. Cristancho P, Cristancho MA, Baltuch GH, Thase ME, O'Reardon JP. Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice after FDA approval: outcomes at 1 year. J Clin Psychiatry 2011; 72: 1376-82. PMID: 21295002.

10. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, et al. Two year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacol 2010; 30: 273-81. PMID: 20473062.

11. Sperling W, Reulbach U, Kornhuber J. Clinical benefits and cost effectiveness of vagus nerve stimulation in a long-term treatment of patients with major depression. Pharmacopsychiatry 2009; 42: 85-8. PMID: 19452375.

12. Bajbouj M, Gallinat J, Lang UE, Hellen F, Vesper J, Lisanby SH, et al. Motor cortex excitability after vagus nerve stimulation in major depression. J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 156-9. PMID: 17414238.

13. Corcoran CD, Thomas P, Phillips J, O'Keane V. Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression: preliminary findings of an open-label study. Br J Psychiatry 2006; 189: 282-3. PMID: 16946367.

14. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. Biol Psychiatry 2005; 58: 355-63. PMID: 16139581.

15. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. J Clin Psychiatry 2005; 66: 1097-104. PMID: 16187765.

16. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. Biol Psychiatry 2002; 51: 280-7. PMID: 11958778.

17. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. Neuropsychopharmacology 2001; 25: 713-28. PMID: 11682255.

18. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biol Psychiatry 2000; 47: 276-86. PMID: 10686262.

19. Christmas D, Steele JD, Tolomeo S, Eljamel MS, Matthews K. Vagus nerve stimulation for chronic major depressive disorder: 12-month outcomes in highly treatment-refractory patients. J Affect Disord 2013; 150: 1221-5. PMID: 23816447.

20. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. Psychol Med 2008; 38: 651-61. PMID: 18177525.

21. Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, Reimherr FW, Lisanby SH, Schwartz TL, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. Brain Stimul 2013; 6: 631-40. PMID: 23122916.

22. Hein E, Nowak M, Kiess O, Biermann T, Bayerlein K, Kornhuber J, et al. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. J Neural Transm (Vienna) 2013; 120: 821-7. PMID: 23117749.

23. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. Biol Psychiatry 2005; 58: 347-54. PMID: 16139580.

24. Christmas D, Matthews K. Neurosurgical Treatments for Patients with Chronic, Treatment-Refractory Depression: A Retrospective, Consecutive, Case Series Comparison of Anterior Capsulotomy, Anterior Cingulotomy

and Vagus Nerve Stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 2015; 93: 387-92. PMID: 26671577.

25. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2005; 58: 364-73. PMID: 16139582.

26. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence disponível em http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

27. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006; 129: 174-81. PMID: 16424429.

28. Cimpianu CL, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. J Neural Transm (Vienna) 2016 Nov 16. PMID: 27848034.

29. Oldani L, Dell'Osso B, Altamura AC. Long-term Effects of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-resistant Depression: A 5-year Follow up Case Series. Brain Stimul 2015; 8: 1229-30. PMID: 26371990.

30. Dell'Osso B, Oldani L, Palazzo MC, Balossi I, Ciabatti M, Altamura AC. Vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: acute and follow-up results of an italian case series. J ECT 2013; 29: 41-4. PMID: 23303420.

31. Feldman RL, Dunner DL, Muller JS, Stone DA. Medicare patient experience with vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. J Med Econ 2013; 16: 62-74. PMID: 22954061.

32. Müller HH, Kornhuber J, Sperling W. Resting motor threshold changes in vagus nerve stimulation-treated patients during on/off-stimulation conditions. Psychiatry Clin Neurosci 2013; 67: 64-5. PMID: 23331290.

33. Olin B, Jayewardene AK, Bunker M, Moreno F. Mortality and suicide risk in treatment-resistant depression: an observational study of the long-term impact of intervention. PLoS One 2012; 7: e48002. PMID: 23133537.

34. Spuck S, Tronnier V, Orosz I, Schönweiler R, Sepehrnia A, Nowak G, et al. Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. Neurosurgery 2010; 67(2 Suppl Operative): 489-94. PMID: 21099577.

35. Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Curone M, Franzini A, Broggi G, et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. Neurol Sci 2009; 30 Suppl 1:S101-4. PMID: 19415436.

36. Franzini A, Messina G, Marras C, Savino M, Miniati M, Bugiani O, et al. Hamilton rating scale for depression-21 modifications in patients with vagal

nerve stimulation for treatment of treatment-resistant depression: series report. Neuromodulation 2008; 11: 267-71. PMID: 22151139.

37. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2008; 64: 455-60. PMID: 18571625.

38. Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, Lee JT, Kuskowski MA, Surerus C, et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. Neuroimage 2008; 42: 879-89. PMID: 18595737.

39. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, et al. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2008; 69: 183-9. PMID: 18211128.

40. Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Allen J. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10: 817-26. PMID: 17288644.

41. Bodenlos JS, Kose S, Borckardt JJ, Nahas Z, Shaw, O'Neil PM, et al. Vagus nerve stimulation and emotional responses to food among depressed patients. J Diabetes Sci Technol 2007; 1: 771-9. PMID: 19885147.

42. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 1649-60. PMID: 17203016.

43. Bodenlos JS, Kose S, Borckardt JJ, Nahas Z, Shaw D, O'Neil PM, et al. Vagus nerve stimulation acutely alters food craving in adults with depression. Appetite 2007; 48: 145-53. PMID: 17081655.

44. Burke MJ, Husain MM. Concomitant use of vagus nerve stimulation and electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. J ECT 2006; 22: 218-22. PMID: 16957540.

45. O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. Biol Psychiatry 2005; 58: 963-8. PMID: 16005439.

46. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Dormer JS, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients

with treatment-resistant depression. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2001; 14: 53-62. PMID: 11234909.

ANEXO I
Pergunta Estruturada

P – Depressão maior refratária ao tratamento clínico adequado
I – Estimulação do nervo vago (invasiva ou não)
C – Pré-estimulação ou "sham" ou outras formas de tratamento
O – Nível de depressão medido pelos escores de depressão

Estratégia de Busca de Evidência
PubMed-Medline

(Depression OR Depressions OR Depressive) AND (Vagus Nerve Stimulation OR Vagus Nerve Stimulations OR Vagal Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulations OR Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation OR (vagus AND electric stimulation) OR (vagal AND electric stimulation))

1ª RECUPERAÇÃO = 757 estudos

Cochrane, EMBASE, Lilacs

Depression AND Vagus Nerve Stimulation

2ª RECUPERAÇÃO = 02 estudos

Busca manual

Referência das referências, revisões e *guidelines*.

Elegibilidade dos estudos

- Componentes do PICO
- Estudos comparativos observacionais (coorte e/ou antes e depois)
- Estudos comparativos experimentais (ensaio clínico)
- Sem limite de período consultado
- Sem limite de idiomas considerados
- Texto completo disponível obrigatório

Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa ou inglesa.

Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Avaliação crítica e força da evidência

A força da evidência dos estudos observacionais e experimentais foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)[26,27]

Recuperação dos trabalhos

Recuperou-se 744 trabalhos. Desses foram selecionados pelo título 93 e depois pelo resumo 44, tendo sido acessado os textos completos destes últimos[1-25,28-46].

Extração dos resultados

Os resultados obtidos dos estudos incluídos foram relativos às médias e desvios padrão dos escores, antes e depois da estimulação ou com e sem estimulação, e ao número de pacientes que obtiveram resposta com a estimulação em comparação com sem estimulação ou com outra forma de tratamento. Quando os resultados estavam expressos de forma gráfica, estes sempre que possível foram estimados a partir das respectivas figuras.

Análise e expressão dos dados

Sempre que foi possível agregar os resultados segundo o mesmo desfecho de um ou mais estudos foi realizada a meta-análise. A meta-análise foi estratificado por tipo de desenho de estudo. Para a meta-análise utilizou-se o modelo randômico, com cálculo da heterogeneidade expresso pelo I^2, o teste de variância inversa para as variáveis contínuas e de Mantel-Haenszel para as variáveis categóricas.

Os resultados da meta-análise serão expressos através de "*forest plots*" em média e desvio padrão das diferenças entre a estimulação e sem estimulação e para a resposta à estimulação em redução ou aumento do risco absoluto com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Serão calculados os NNT (número necessário para tratar) ou NNH (número necessário para dano).

Quando os desfechos dos estudos não puderam ser agrupados utilizou-se das mesmas medidas para expressar os resultados individuais dos mesmos.

Análise e expressão dos dados

Após a análise dos textos completos foram incluídos nesta avaliação 25 estudos[1-25]:

- 2 ensaios clínicos randomizados[22,23]
- 3 ensaios clínicos não randomizados[1-3]
- 2 estudos coortes observacionais[24,25]
- 18 estudos antes e depois[4-21]

Os principais motivos de exclusão de 19 estudos[28-46] foram: revisão sistemática, cefaleia crônica, duplicata, associado a ECT, análise post-hoc, correlação topográfica com função, ausência de dados, série de casos, desfechos intermediários, e desfecho cognição.

Para a meta-análise foram utilizados de maneira independente:

- 3 ensaios clínicos não randomizados[1-3]
- 18 estudos antes e depois[4-21]

Os desfechos (escores) meta-analisados foram: HAMD/HDRS/HRSD, HAMA, MADRS, CGI, e IDS. O escore BID não pode compor análise agregada.

Os resultados serão expostos seguindo a seguinte sequência:

1º Resultados da **meta-análise** dos escores avaliados nos ensaios clínicos

2º Resultados da **meta-análise** dos escores avaliados nos estudos antes e depois

3º Resultados **individuais** dos ensaios clínicos randomizados

4º Resultados **individuais** dos ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais

Descrição da evidência

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho nível ou resposta da depressão variando o escore
- Será por desenho de estudo (ensaio clínico randomizado, ensaio clínico, antes e depois)
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude (diferença de média ou NNT), a precisão (desvio padrão e IC95%)

1.1. Síntese Global da Evidência

- A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita;

- Terá a sua força estimada (Oxford/GRADE)[26,27] em 1b e 1c (graus A) ou forte, e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca;
- Será considerada a evidência de maior força.